



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

16. november 2018
EMA/852844/2018
EMA/H/C/WS1278

Positiv udtalelse om ændring af markedsføringstilladelsen for Opdivo (nivolumab) og Yervoy (ipilimumab) Resultat af re-vurderingen

Den 15. november 2018 anbefalede Udvalget for Lægemidler til Mennesker (CHMP) at godkende en ændring til markedsføringstilladelsen for Opdivo (nivolumab) og Yervoy (ipilimumab). Ændringen vedrører anvendelsen af begge lægemidler sammen til behandling af nyrecellekarcinom (nyrekræft). Virksomheden, der har indgivet ansøgningen om ændring af markedsføringstilladelsen, er Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG.

Den 26. juli 2018 vedtog CHMP en negativ udtalelse om anvendelsen af Opdivo og Yervoy til behandling af nyrecellekarcinom. På anmodning af virksomheden tog CHMP udtalelsen op til en revurdering. Efter re-vurderingen vedtog CHMP en endelig positiv udtalelse den 15. november 2018 og anbefalede at godkende ændringen af markedsføringstilladelsen for Opdivo og Yervoy, men anmodede virksomheden om at gennemføre et studie for at indsamle yderligere oplysninger.

Hvad er Opdivo og Yervoy?

Opdivo og Yervoy er lægemidler mod kræft. De indeholder henholdsvis de aktive stoffer nivolumab og ipilimumab.

Opdivo har været godkendt siden juni 2015. Det anvendes allerede alene til behandling af nyrecellekarcinom hos patienter, som tidligere er blevet behandlet med andre lægemidler mod kræft. Det anvendes også til behandling af følgende kræftformer: melanom (hudkræft), ikke-småcellet lungekræft, klassisk Hodgkins lymfom (blodkræft), pladecellekræft i hovedet og halsen samt urotelial kræft (i blæren).

Yervoy har været godkendt siden juli 2011. Det anvendes til behandling af voksne med fremskredent melanom.

Yderligere oplysninger om den aktuelle anvendelse af [Opdivo](#) og [Yervoy](#) findes på agenturets websted.



Hvad forventedes Opdivo og Yervoy anvendt til?

Opdivo og Yervoy skal anvendes sammen til patienter, der ikke tidligere er blevet behandlet for fremskredent renalcellekarcinom, og som har en moderat til høj risiko for, at kræften hurtigt forværres.

Hvordan virker Opdivo og Yervoy?

Det aktive stof i begge lægemidler, nivolumab og ipilimumab, er et monoklonalt antistof, en type protein, som er fremstillet, så det genkender og binder sig til et bestemt mål.

Nivolumab binder sig til en receptor kaldet PD-1, som findes i de celler i immunsystemet, der kaldes T-celler. Kræftceller kan producere proteiner (PD-L1 og PD-L2), der binder sig til denne receptor og afbryder T-cellernes aktivitet, så de ikke kan angribe kræften. Ved at binde sig til receptoren forhindrer nivolumab PD-L1 og PD-L2 i at afbryde T-cellerne. Derved forstærkes immunsystemets evne til at dræbe kræftcellerne.

Ipilimumab binder sig til og blokerer aktiviteten af CTLA-4, et protein som styrer T-cellernes aktivitet. Ved at blokere CTLA-4 aktiverer ipilimumab T-cellerne og får antallet af dem til at stige, hvorefter de trænger ind i tumorerne og slår tumorcellerne ihjel.

Hvilken dokumentation fremlagde virksomheden i forbindelse med ansøgningen?

Virksomheden fremlagde resultaterne af et hovedstudie, der omfattede 1.096 patienter med tidligere ubehandlet fremskredent renalcellekarcinom. I studiet blev behandlingen med Opdivo og Yervoy sammenlignet med behandlingen med et andet lægemiddel, sunitinib. Der blev i studiet set nærmere på, hvordan patienterne reagerede på behandlingen, og hvor lang tid patienterne overlevede eller levede uden sygdomsforværring.

Hvori bestod CHMP's vigtigste betænkeligheder, der førte til den negative udtalelse?

Selvom overlevelsen blev forbedret hos tidligere ubehandlede patienter, som fik kombinationen af Opdivo og Yervoy, sammenlignet med sunitinib, var der ingen dokumentation for, at Yervoy bidrog til disse resultater, og i bekræftende fald i hvilket omfang. Det er et faktum, at Opdivo alene har en gavnlig virkning hos tidligere behandlede patienter med renalcellekarcinom. Det betyder, at CHMP ikke kunne vide, om tilføjelsen af Yervoy til Opdivo gav en ekstra fordel. Samtidig var det tydeligt, at kombinationen med Yervoy gav flere bivirkninger end Opdivo alene.

CHMP vurderede derfor på det tidspunkt, at kombinationen ikke kunne godkendes, fordi der manglede oplysninger om det, Yervoy bidrog med.

Hvad skete der under revurderingen?

I løbet af revurderingen undersøgte CHMP alle oplysningerne igen og konsulterede en gruppe kræftspecialister og patienter med kræft. CHMP drøftede også, hvorvidt det var muligt at anmode om indsamling af yderligere oplysninger efter godkendelsen af kombinationen.

Hvilke konklusioner nåede CHMP frem til efter revurderingen?

CHMP var af den opfattelse, at resultaterne fra hovedstudiet, hvori Opdivo og Yervoy blev sammenlignet med sunitinib, viste en klinisk vigtig forbedring i patienternes overlevelsestid med kombinationen, og bivirkningerne blev anset for at være acceptable. Selvom det ikke var klart, hvad Yervoy præcist bidrog med, revurderede CHMP oplysningerne fra andre ikkekliniske og kliniske studier, herunder studier med kombinationen til andre relevante kræftformer, og anså Yervoys gavnlige virkning i kombinationen for at være tilstrækkeligt påvist. CHMP var derfor af den opfattelse, at fordelene ved kombinationen var langt større end risiciene, og anbefalede derfor at godkende ansøgningen om ændring af markedsføringstilladelsen. Virksomheden skal gennemføre et studie for at fastslå, hvad Yervoys præcist bidrager med til kombinationen, og om risiciene kan reduceres yderligere.